



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 208 971  
A2**

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 86108791.4

Anmeldetag: 27.08.86

Int. Cl.: **A 61 K 31/71, A 61 K 9/30,  
A 61 K 47/00**

Priorität: 10.07.85 DE 3524572

Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755,  
D-7950 Biberach (Ries) (DE)

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.01.87  
Patentblatt 87/4

Erfinder: Etienne, Alain, Residence Orient 19 Allée du  
Pasten, F-33160 St. Medard en Jalles (FR)  
Erfinder: Gruber, Peter, Dr. Dipl.-Chem.,  
Friedrich-Ebert-Strasse 70, D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Busch, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem., Köhlesrain 84/4,  
D-7950 Biberach 1 (DE)

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU  
NL SE

**Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung  
enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)-oxy)-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer  
Herstellung.**

Beschrieben werden feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, die hohe und langanhaltende Blut- und Gewebespiegelwerte ergeben, enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)oxy)-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalente basischer Hilfsstoff innig vermischt vorliegen muß, die mit einem magensaftresistenten Lack, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist, überzogen sind, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die festen Arzneimittelformen umfassen Tabletten, Pellets oder Granulate, aus letzteren kann auch ein Sirup gefertigt werden.

EP 0 208 971 A2

DR. KARL THOMAE GMBH  
D-7950 Biberach 1

Case 5/938  
Dr. Bu/pf

5     Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung enthaltend  
9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]-  
oxy]-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue orale, feste Arzneimittelformen enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin, im Folgenden AS-E 136 genannt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 10    In der DE-A1-2.515.075 (vgl. auch britische Patentschrift Nr. 1 520 963) wird AS-E 136 als eine besonders gut antibakteriell wirkende Substanz beschrieben. Eine gute antibakterielle Wirkung wird vor allen Dingen dann erzielt, wenn diese Substanz in gelöster Form unter Umgehung des Magen-Darmtraktes, z.B. intravenös, appliziert wird. AS-E 136 zeigt  
15    gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika wesentliche Vorteile, da es nur 1-mal pro Tag mit einer Gesamtdosis bis 500 mg appliziert werden muß; es zeichnet sich im Vergleich zu anderen Antibiotika gleichen Strukturtyps, z.B. gegenüber Ery-  
20    thromycin, durch ungewöhnlich hohe und langanhaltende Gewebespiegel aus.

In üblicher Weise hergestellte oral zu applizierende Formen, die die Substanz AS-E 136 enthalten, führen jedoch nach ihrer Applikation nur zu sehr geringen und meistens schwan-

kenden Gewebespiegelwerten, solche Formen haben sich deshalb bisher für die Applikation dieser Wirksubstanz als ungeeignet erwiesen. Es bestand ein dringendes Bedürfnis, oral zu applizierende Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten, und diese Nachteile nicht besitzen, aufzufinden bzw. zu entwickeln.

AS-E 136 ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Empfindlichkeit in sauren Medien, die Wirksubstanz wird, wie für viele Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin, üblich, bei der Einwirkung von Magensaft (pH 1,0 bis 2,0) in kurzer Zeit zerstört. Das Hauptzersetzungsprodukt des AS-E 136 ist Erythromycylamin, das zwar auch eine antibakterielle Aktivität entfaltet, aber bei oraler Applikation am Menschen in einem nur so geringen Ausmaß resorbiert wird, daß mikrobiologisch wirksame Blutspiegel mit dieser Substanz auch bei sehr hohen Dosierungen nicht oder nur unvollständig aufgebaut werden können. Dies läßt sich anhand der erzielten Werte für die die Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC - "area under the curve") verdeutlichen.

Tabelle 1 zeigt die AUC-Werte nach Gabe von Erythromycylamin

#### Tabelle 1

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach peroraler Gabe als Tablette an 7 Probanden.

25	Proband	AUC bis 24 Stunden post applic. (mcg/ml x h) x 1000
	1	700
	2	300
	3	500
	4	500
30	5	550
	6	100
	7	250

Selbst bei pH-Werten um 5,5, bei denen Erythromycin für eine Resorption bereits ausreichend lang chemisch stabil ist, hält bei AS-E 136 die Hydrolyseempfindlichkeit noch unverändert an. Erst bei pH-Werten um oder über 7,0 gewinnt AS-E 136 an Stabilität, wie sich auch aus den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 ergibt:

Tabelle 2

pH-Wert	% intakte Erythromycin-Base	
	nach 30 Min.	nach 60 Min.
10 1,3	30	10
4,5	55	50
5,5	100	85

Tabelle 3

pH-Wert	% intakte Substanz AS-E 136	
	nach 30 Minuten	
15 1,0	10	
6,0	20	
6,5	20	
7,0	50	
20 7,5	80	
8,0	95	

Man kann AS-E 136, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, wie Trägerstoffe und Sprengmittel, auch nicht einfach mit einem magensaftresistenten Lack, der den Wirkstoff erst bei pH-Werten über 7,0 freigibt, umhüllen, da ein derartiger pH-Bereich in dem zur Resorption zur Verfügung stehenden

Magendarmtrakt nicht vorkommt. Dies ergibt sich bereits aus folgenden Überlegungen: Die durchschnittlichen pH-Werte des menschlichen Darmes liegen zwischen 5,0 und 7,0 und zwar 5,0 im obersten Darmabschnitt (Duodenum) und 7,0 im untersten  
5 Abschnitt (Colon). Weiterhin ist bekannt, daß das Ausmaß der Resorption in tieferen Darmabschnitten stark eingeschränkt ist. Dies gilt insbesondere für große Moleküle, wie das Makrolid AS-E 136. Es wäre zum Beispiel für einen magensaftlabilen Wirkstoff wie Erythromycin nicht schwierig, eine zu-  
10 verlässige Arzneiform zu entwickeln, da der Wirkstoff im obersten Darmabschnitt (pH ca. 5 - 5,5) bereits ausreichend stabil ist. Es gehört in diesem Fall zum Stand des Wissens, den Wirkstoff, zum Beispiel mit geeigneten Hilfsstoffen, zu einer Tablette zu verpressen und diese mit sogenannten ma-  
15 gensaftresistenten Lacken, wie Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, zu überziehen. Nach Verlassen des Magens löst sich im Darmsaft dieser Lack ab, der Wirkstoff wird gelöst und resorbiert. Dieses bekannte Prinzip ist im Falle von AS-E 136 nicht anwendbar, weil der  
20 Wirkstoff, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, erst im pH-Bereich von 7,5 ausreichende Stabilität aufweist. Dieser pH-Wert wird in der Regel jedoch im Darm nicht erreicht bzw. nur im Bereich des Colon transcendens bzw. descendens. Hier aber ist die Arzneiform in den eingedickten Faeces eingeschlossen und das Resorptionsausmaß nur mehr sehr gering.  
25

Die komplexe Abhängigkeit der AS-E 136 Resorption vom pH-Profil in den einzelnen Darmabschnitten und dem aus anderen Gründen abnehmenden Resorptionsausmaß in tieferen Darmbereichen kann mit AS-E-Formen, die aufgrund des gewählten  
30 magensaftresistenten Lackes den Wirkstoff in verschiedenen Darmbereichen abgeben, genau gezeigt werden. (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln von verschiedenen Chargen mit Wirkstoff-Freigabe bei unterschiedlichen pH-Werten

5	Chargen-Nr.	Freigabe pH-Wert	AUC-Werte 0-24 Stunden	
			( $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ ) x 1000	
			min.	max.
	ZP 234/12	5.0	1.0	- 56.0
	ZP 234/13	6.2-6.7	650.0	- 1650.0
10	ZP 234/14	7.0-7.4	130.0	- 390.0

- Die Charge ZP 234/12 besteht aus 23,52% Starterkerne aus 70% Saccharose und 30% Maisstärkepuder, 46,37% Wirkstoff, 15,65% Talk, 5,65% Polyvinylpyrrolidon, 7,05% Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und 1,96% Rizinusöl; die Charge ZP 234/13
- 15 aus 24,91% Starterkerne derselben Zusammensetzung, 49,54% Wirksubstanz, 11,52% Talk, 6,05% Polyvinylpyrrolidon, 4,36% Eudragit S, 1,09% Eudragit L, 1,64% Rizinusöl, 0,91% Magnesiumstearat; die Charge ZP 234/14 aus 23,5% Starterkerne derselben Zusammensetzung, 46,74% Wirkstoff, 11,60% Talkum,
- 20 5,71% Polyvinylpyrrolidon, 7,89% Eudragit S, 1,03% Eudragit L, 2,67% Rizinusöl, 0,86% Magnesiumstearat (die Prozente sind als Gewichtsprozente angegeben, Wirkstoff ist AS-E 136).

- Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß Pellets, die mit einem Lack überzogen sind, der die Freigabe des Wirkstoffs
- 25 bei pH 5,0 erlaubt (pH-Bereich im Duodenum am Magenausgang) praktisch keine Blutspiegel an antimikrobieller Wirkung aufweisen. Wählt man einen Überzug für die gleichen Pellets, der eine Freigabe des Wirkstoffs bei einem pH-Wert zwischen 6,2 und 6,7 gestattet (Bereich des unteren Duodenum bis
- 30 Ileum), so erzielt man damit nur schwankende und niedrige Blutspiegel, überzieht man aber diese Pellets mit einem Film, der die Freigabe des Wirkstoffs erst bei einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4 erlaubt, so beobachtet man wiederum ein

deutliches Absinken der Blutspiegel. Wird also ein Lack verwendet, der den Wirkstoff in einem Darmbereich mit pH 5,0 freigibt, so tritt praktisch kein Blutspiegel auf, d. h. der Wirkstoff wird rascher zersetzt als resorbiert. Setzt man  
5 dagegen den Wirkstoff in einem pH-Bereich frei, in welchem er stabiler ist (pH 7,0 bis 7,4), erzielt man praktisch ebenfalls keinen Blutspiegel, da in diesem Darmbereich (Colon) fast keine Resorption erfolgt. Bei einer Freisetzung des Wirkstoffs durch die Verwendung eines Lacks, der ihn in  
10 einem Darmbereich von pH-Werten zwischen 6,2 bis 6,7 freigibt, erreicht man nur sehr mäßige Blutspiegelwerte, da, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, die Geschwindigkeit der Wirkstoffzersetzung größer ist als die der Wirkstoffresorption. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich bei Ein-  
15 satz der verfügbaren, verschiedenartigsten magensaftresistenten Lacken keine geeignete feste Arzneiform mit zuverlässiger Resorption für AS-E 136 herstellen läßt.

Es wurde nun gefunden, daß sich feste, oral applizierbare Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten und hohe und ge-  
20 ring streuende Blutspiegelwerte garantieren, dann herstellen lassen, wenn man den feinverteilten Wirkstoff innig mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff vermischt. Die Mischung kann einmal granuliert und gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, wie Spreng-  
25 mittel, Bindemittel, Schmierstoffe, zu Tabletten verpresst werden oder die Mischung wird, gegebenenfalls nach Hinzufügung von Klebstoffen, pelletiert, z.B. durch Auftragen auf Zuckerkügelchen. Außerdem kann die Mischung zur Herstellung von Granulaten, gegebenenfalls nach Hinzufügen weiterer  
30 Hilfsstoffe, brikettiert werden, z.B. mittels eines Walzenkompaktors. Weiter kann die Mischung in einer Schmelze von Fetten, wie Stearylalkoholen, oder von Polyethylenglykolen, suspendiert und in einem Kühlturm zu kleinen, gleichmäßigen  
35 Teilchen sprüherstarzt werden. Die nach diesen Verfahren erhaltenen Formen, wie Tabletten, Pellets, Granulate, werden

anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der in dem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist bzw. der den Wirkstoff bei einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,8, vorzugsweise 6,0 und 6,4, freigibt, überzogen.

- 5 Ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Produkt zeigt Tabelle 5, auf der die AUC-Werte von Plasmaspiegeln nach Gabe einer Mischung von 100 mg AS-E 136 und 100 mg Magnesiumcarbonat gemäß Beispiel 1 aufgelistet werden.

Tabelle 5

- 10 AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach p.o-Gabe von 500 mg AS-E 136 als Tablette an 12 Probanden

	Proband	AUC bis 24 Stunden p.a. (ug/ml x h) x 1000
15	1	2 600
	2	1 900
	3	3 800
	4	1 900
	5	2 100
	6	2 800
20	7	1 500
	8	1 000
	9	2 800
	10	2 600
	11	2 600
25	12	3 800

- Als basische Hilfsstoffe dienen, für sich oder in Kombination miteinander Oxide, Hydroxide oder Carbonate von Magnesium oder Calcium, wie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, oder Carbonate, Hydrogencarbonate oder Hydroxide
- 30



von Natrium oder Kalium, wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, aber auch stark basische Alkalisalze, wie Trinatriumphosphat. Bevorzugte basische Hilfsstoffe sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Natriumcarbonat.

Der Wirkstoff und der basische Hilfsstoff sind in einem Verhältnis von mindestens 1 Grammoll Wirkstoff zu 2 Grammäquivalente basischer Hilfsstoff zu vermischen. Eine obere Mengengrenzung des basischen Hilfsstoffes ergibt sich aus der Größe der dabei resultierenden Arzneiformen und/oder aus der physiologischen Verträglichkeit des basischen Hilfsstoffes. Eine volumenmäßig große Arzneimittelform läßt sich schlecht applizieren. Im allgemeinen liegt die obere Grenze des basischen Hilfsstoffes bei 200 Grammäquivalenten. Das bevorzugte Verhältnis von Wirkstoff zu basischem Hilfsstoff beträgt 1 Grammoll Wirkstoff zu 15 bis 50 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff.

Als magensaftresistente Lacke dienen vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und -methylester (Eudragit L<sup>(R)</sup> und Eudragit S<sup>(R)</sup>), Celluloseacetatphthalat, Gemische dieser Lacke, aber auch sonstige Lacke, die sich im Bereich von pH 5,5 und 6,8 auflösen. Die Menge des Lackes wird so gewählt, daß die mit dem entsprechenden Lack überzogenen Formen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden magensaftresistent sind; kleine Teile, z.B. Granulate, Pellets, sollten mindestens 30 Minuten, größere Tabletten aber 2 Stunden magensaftresistent sein. Magensaftresistent bedeutet, diese Formen sollten innerhalb der oben genannten Zeiten praktisch nicht den Wirkstoff bei einem Freigabetest mit künstlichem Magensaft nach außen abgeben.

Der Zusatz eines Sprengmittels bringt vor allem bei volumenmäßig großen Arzneimittelformen eine rasche Freisetzung des mit dem basischen Hilfsmittel versehenen Wirkstoffes und

sorgt so für rasch einsetzende Resorption und Wirkung. Das Sprengmittel sorgt z.B. bei Tabletten für den raschen Zerfall in Granulatkörner. Dadurch wird die Oberfläche der Arzneiformmasse vergrößert, der basische Hilfsstoff schützt den säurelabilen Wirkstoff über einen genügenden Zeitraum, innerhalb dessen der Wirkstoff zur Resorption kommt. Die Menge des Sprengmittels wird in Abhängigkeit von dessen Aktivität so bemessen, daß der Arzneiformkern, z.B. Tablettenkern, innerhalb einer Stunde, bevorzugt innerhalb von 30 Minuten zerfällt. Als Sprengmittel kommen die hierfür üblicherweise verwendeten Hilfsstoffe, wie Stärke, Croscarmellose-Natrium (AC-DT-SOL<sup>(R)</sup>), Natrium-Stärkeglycolat oder Crospovidone, allein oder in Kombination miteinander in Frage.

Es ist wichtig für alle erfindungsgemäßen Arzneiformen, daß der bis zu pH-Werten von 7 empfindliche Wirkstoff immer in enger Verbindung mit dem basischen Hilfsstoff vorliegt. Dies wird durch das innige Vermischen beider Substanzen und, beispielsweise, durch das Verpressen dieses Gemisches, gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, zu Tabletten erreicht. Als weitere Hilfsstoffe sind besonders die oben geschilderten Sprengmittel, aber auch sonst übliche Zusatzstoffe, wie Polyvinylpyrrolidon, oder Schmiermittel, wie Magnesiumstearat gemeint. Das zu tablettierende Gut wird befeuchtet, granuliert und das getrocknete Granulat zu Tabletten verpreßt. Eine solche Tablette wird erfindungsgemäß mit einem oben genannten magensaftresistenten Lack überzogen, beispielsweise durch Besprühen mit einer geeigneten Lacklösung.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, das innige Gemisch aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff mit einem Klebstoff, wie Polyvinylpyrrolidon, zu versehen und dieses Gemisch auf Pellet-Starterkerne "aufzukleben". Als Pellet-Starterkerne dienen z.B. ausgerundete Zuckerkügelchen; die Suspension aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und Klebstoff wird auf diese

Pellet-Starterkerne aufgesprüht. Zur Pelletierung des oben genannten innigen Gemisches eignen sich auch viele andere, an sich bekannte Methoden.

Will man dagegen ein Wirkstoffgranulat herstellen, so kann  
5 man auch ein inniges Gemisch aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und weiteren Zusatzstoffen, z.B. Klebstoffen wie Polyvinylpyrrolidon, in angefeuchtetem Zustand über einen Walzenkompaktor brikettieren. Die dabei erzeugten groben Teilchen werden aufgebrochen, die geeignete Fraktion wird abge-  
10 siebt und der Rest nochmals an den Walzenkompaktor zurückgegeben.

Will man besonders kleine und gleichmäßig große Teilchen erzeugen, z.B. für die Herstellung von Arzneimittelsuspensionen, wobei die Teilchen dann bevorzugt einen Durchmesser von  
15 0,2 bis 0,5 mm aufweisen sollten, so bedient man sich vorteilhafterweise der Sprüherstarrung. In diesem Fall wird der Wirkstoff mit dem basischem Hilfsstoff in einer Schmelze suspendiert und diese Schmelze in einem Kühlturm versprüht. Als Schmelze eignen sich z.B. Fette bzw. Fettalkohole mit  
20 einem scharfen Schmelzpunkt, z.B. Stearylalkohol, aber auch andere Materialien mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften, z.B. Polyethylenglykole.

Alle nach diesen Verfahren erhaltenen Teilchen werden jeweils anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der  
25 sich in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löst, überzogen.

Nach dem Ablösen des magensaftresistenten Lackes im Darmtrakt bildet sich um den Wirkstoff eine basische Mikrosphäre mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten pH-Wert, der den  
30 Wirkstoff in diesem Bereich stabilisiert. Die vorliegenden Teilchen mit ihren Mikrosphären bewegen sich bevorzugt ent-

lang der Darmschleimhaut. Aufgrund des dadurch resultierenden kurzen Diffusionsweges wird es ermöglicht, daß der Wirkstoff weitgehend unzersetzt resorbiert wird, wobei dem Wirkstoff zugute kommt, daß er eine verhältnismäßig hohe Resorptionsrate aufweist im Gegensatz zu Erythromycylamin, seinem Zersetzungsprodukt.

Die Zeichnung zeigt das Auflösungsprofil einer gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette in einem künstlichen Darmsaft von pH 6,0 im Vergleich zu einer Tablette ohne basischen Hilfsstoff. Die Tablettenkerne wurden jeweils in eine USPXX-Apparatur gegeben und bei 100 U/min. mit dem Paddle gerührt. In der Figur ist auf der Ordinate das unzersetzte AS-E 136 in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Die Kurve A entspricht der gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette, Kurve B der Vergleichstablette ohne Zusatz basischer Hilfsstoffe.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das Wesen der Erfindung erläutern:

Beispiel 1

## Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100	mg	(1)
	Magnesiumcarbonat	100	mg	(2)
5	Polyvinylpyrrolidon,	44.5	mg	(3)
	quervernetzt			
	Polyvinylpyrrolidon	5,0	mg	(4)
	Magnesiumstearat	1,0	mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	24,8	mg	(6)
10	Dibutylphthalat	1,2	mg	(7)
		276,5	mg	

In dem angegebenen Verhältnis werden der Wirkstoff (1), der basische Hilfsstoff (2) und das Sprengmittel (3) gemischt und mit dem Klebstoff (4), gelöst in Isopropanol, befeuchtet, granuliert und getrocknet. Nach Zumischung des Schmiermittels (5) wird das Material zu Tabletten verpreßt, die mit einem Gemisch der Lackkomponenten (6) und (7), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid, durch Besprühen überzogen werden.

Die magensaftresistente Tablette wird in einer US P XX-Freigabeapparatur getestet (Paddle-Methode, 100 U/Min., 37°C). Die gleiche Form wird nacheinander in den einzelnen Medien gerührt.

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
	1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
25	1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	21,1
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,4

Beispiel 2

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100	mg	(1)
	Magnesiumcarbonat	250	mg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	44,5	mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	8,0	mg	(4)
	Magnesiumstearat	1,0	mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	27,7	mg	(6)
	Dibutylphthalat	1,4	mg	(7)
10		432,6	mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden Tabletten mit dieser Zusammensetzung hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
15	1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
	1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	10,9
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,2

Beispiel 3

20 Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100	mg	(1)
Magnesiumoxid	175	mg	(2)
Sprengmittel Stärke	65	mg	(3)
Mikrokristalline Cellulose	110	mg	(4)

	Polyvinylpyrrolidon	2 mg	(4)
	Magnesiumstearat	2,5 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	31,8 mg	(6)
	Dibutylphthalat	<u>1,6 mg</u>	(7)
5		482,9 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
10	1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
	1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	0
	20 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	77,9
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,4

#### 15 Beispiel 4

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	125 mg	(1)
	Aluminiumhydroxid	20 mg	(2)
	Calciumhydroxid	10 mg	(2)
20	Sprengmittel Stärke	35 mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
	Magnesiumstearat	1 mg	(5)
	Copolymerisat Methacrylsäure-ester (Eudragit L)	18 mg	(6)
25	Triacetin	<u>2 mg</u>	(7)
		217 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
5	2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	32
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	96,4

### Beispiel 5

Zusammensetzung einer Tablette:

10	AS-E 136	125	mg	(1)
	Natriumcarbonat	125	mg	(2)
	Sprengmittel Stärke	56	mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	6	mg	(4)
	Magnesiumstearat	3	mg	(5)
15	Celluloseacetatphthalat	30	mg	(6)
	Dibutylphthalat	1,6	mg	(7)
		346.6	mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
20	2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	24,3
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,2



Beispiel 6

AS-E 136 enthaltende Pellets:

	AS-E 136	2,8 kg	(1)
	Calciumhydroxid	4,2 kg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	1,2 kg	(3)
	Methylcellulose	0,4 kg	(4)
	Polyäthylenglykol 6000	1,4 kg	(5)
	Hydroxypropylmethyl- cellulosephthalat	0,8 kg	(6)
10	Rizinusöl	0,2 kg	(7)
	Talcum	0,4 kg	(8)

Die Komponenten (1) bis (5) werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die befeuchtete und gesiebte Masse extrudiert man durch ein Sieb von 0,8 mm. Die Stränge werden in einem  
 15 Merumerizer gerundet. Die Komponenten (6) bis (8) werden in Isopropanol/Aceton 6:3/v:v gelöst bzw. suspendiert und die Lösung auf die getrockneten Pellets gesprüht. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
20	2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	47,5
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	96,9

Beispiel 7

AS-E 136 Granulat:

	AS-E 136	2,72 kg	(1)
	Magnesiumhydrogencarbonat	2,72 kg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	0,95 kg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	0,14 kg	(4)
	Celluloseacetatphthalat	3,38 kg	(5)
	Dibutylphthalat	0,09 kg	(6)

- Die Komponenten (1) bis (4) werden gemischt und mit Hilfe  
 10 eines Walzenkompaktors briкетtiert. Dieses Material wird  
 gebrochen und die Fraktion 0,2-0,45 mm abgesiebt. Feinanteil  
 und Grobanteil wird erneut verdichtet und gebrochen. Die  
 0,2-0,45 mm großen Teilchen werden mit den Komponenten (5)  
 und (6), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid 1:1/v:v, überzo-  
 15 gen. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	69
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,3

- 20 Suspension aus diesem Granulat:

Die überzogenen Teilchen werden anschließend mit den genann-  
 ten Zusatzstoffen vermischt und in Wasser suspendiert. Die  
 Suspension enthält pro 20 ml:

	magensaftresist. AS-E 136 Granulat	919,2 mg
	Zitronensäure	150,0 mg
	Saccharose	5000,0 mg
	Natrium-Saccharinat	5,0 mg
5	Orange Aroma	60,0 mg
	Xanthan-Gummi	125,0 mg

Beispiel 8

## AS-E 136 Pellets:

	AS-E 136	1,8 kg	(1)
10	Trinatriumphosphat	1,2 kg	(2)
	Stearylalkohol	6,0 kg	(3)
	Milchzucker	0,5 kg	(4)
	Copolymerisat Methacryl- säure-ester (Eudragit S)	2,2 kg	(5)
15	Hydroxypropylmethylcellulose- phthalat (HP 55)	0,8 kg	(6)
	Talcum	3,0 kg	(7)

Der Stearylalkohol (3) wird bei 75°C geschmolzen, die Komponenten (1), (2) und (4) werden darin kräftig suspendiert.

- 20 Die Suspension wird über eine Einstoffphase in einem Kühlturm versprüht. Die sprüherstarrten Teilchen (mehr als 80 % zwischen 0,2 und 0,5 mm Durchmesser) werden mit den Lackkomponenten (5), (6) und (7), gelöst bzw. suspendiert in Isoopropanol/Aceton (1:1, v:v) vorsichtig versprüht, um ein Zusammenkleben der feinen Teilchen weitgehend zu vermeiden.
- 25 Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
	30 Min.	künstl. Magensaft	1,2	< 3
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	74
30	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	99,1

Patentansprüche

1. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]-oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Gramm-äquivalenten basischer Hilfsstoff innig vermischt vorliegt und die aus dieser Mischung und, gegebenenfalls, anderen Hilfsstoffen angefertigten festen Arzneimittelformen mit einem magensaftresistenten Lack, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt, überzogen sind.

2. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese ein Sprengmittel enthalten.

3. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zusammen mit üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt ist und die Tabletten mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

4. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Pellets geformt vorliegt und die Pellets mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

5. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Granu-

laten geformt vorliegt und die Granulate mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

6. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff in Form von sprüherstarrten sphäroiden Teilchen vorliegt, die mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
7. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß diese mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 6,0 und 6,4 den Wirkstoff freigibt.
8. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Hilfsstoffe Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Trinatriumphosphat in einem Verhältnis von 1 Grammoll Wirkstoff zu 2 bis 50 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff vorliegen, die Formen mit einem Lack aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisaten aus Methacrylsäure und -methylester, Celluloseacetatphthalat oder Gemischen dieser Verbindungen mengenmäßig so überzogen sind, daß die Überzüge bis zu 2 Stunden magensaftresistent bleiben und die Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff noch weitere Hilfsmittel enthält.
9. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als basischer Hilfsstoff eine Mischung verschiedener basischer Hilfsstoffe vorliegt.

10. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino-[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit  
5 einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff innig vermischt wird und entweder

a) diese innige Mischung nach Zusatz weiterer Hilfsmittel granuliert und zu Tabletten verpreßt oder

10 b) diese innige Mischung mit einem Klebstoff versehen und pelletiert oder

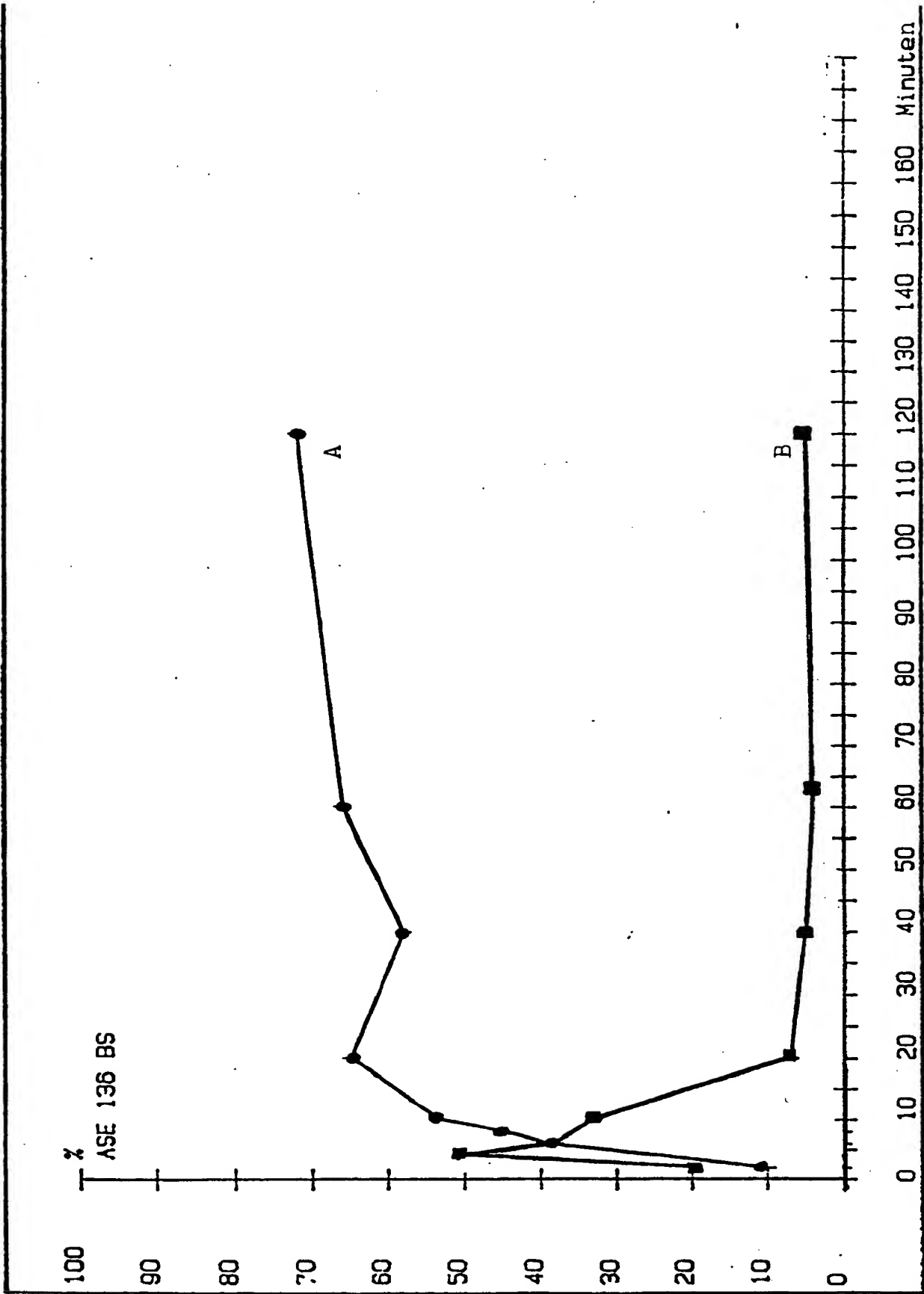
c) diese innige Mischung kompaktiert, zu einem Granulat aufgebrochen und hieraus eine Fraktion der gewünschten Granulatgröße ausgesiebt oder

15 d) diese innige Mischung in einer Schmelze suspendiert und die Schmelze in einem Kühlturm zu sphäroiden Teilchen bestimmter Durchmesser versprüht wird

und die so erhaltenen Formen anschließend mit einem magensaftresistenten Lacküberzug versehen werden, der den Wirkstoff in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 freigibt,  
20 und, gewünschtenfalls, die nach den Verfahrensschritten c) oder d) erhaltenen Teilchen in einem Suspensionsmittel zur Herstellung eines Sirups suspendiert werden.

111

0208971







⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑲ Anmeldenummer: **86108791.4**

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: **A 61 K 31/71**  
**A 61 K 9/30, A 61 K 47/00**

⑳ Anmeldetag: **27.06.86**

③① Priorität: **10.07.85 DE 3524572**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**21.01.87 Patentblatt 87/4**

⑥⑧ Veröffentlichungstag des später  
veröffentlichten Recherchenberichts: **27.01.88**

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

⑦① Anmelder: **Dr. Karl Thomae GmbH**  
**Postfach 1755**  
**D-7950 Biberach (Riss)(DE)**

⑦② Erfinder: **Etienne, Alain**  
**Residence Orient 19 Allée du Pasten**  
**F-33160 St. Medard en Jalles(FR)**

⑦② Erfinder: **Gruber, Peter, Dr.Dipl.-Chem.**  
**Friedrich-Ebert-Strasse 70**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**

⑦② Erfinder: **Busch, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Köhlesrain 84/4**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**

⑤④ **Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung enthaltend**  
**9-Deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)-oxy)-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer**  
**Herstellung.**

⑤⑦ Beschrieben werden feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, die hohe und langanhaltende Blut- und Gewebespiegelwerte ergeben, enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalente basischer Hilfsstoff innig vermischt vorliegen muß, die mit einem magensaftresistenten Lack, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist, überzogen sind, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die festen Arzneimittelformen umfassen Tabletten, Pellets oder Granulate, aus letzteren kann auch ein Sirup gefertigt werden.

0208971



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 8791

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, Y	GB-A-1 520 963 (DR. KARL THOMAE GmbH) * Seite 1, Zeilen 7-16; Seite 2, Zeile 29 - Seite 3, Zeile 9; Seite 3, Zeilen 20, 21; Seite 5, Zeilen 15-17, 28, 39-50; Seiten 12-14, Beispiele I-IV *	1-10	A 61 K 31/71 A 61 K 9/30 A 61 K 47/00
Y	US-A-4 000 254 (H.W. GORDON) * Spalte 1, Zeilen 13-16, 24-46; Spalte 2, Zeile 64 - Spalte 5, Zeile 31; Spalte 6, Beispiel 2; Spalte 8, Ansprüche *	1-10	
A	US-A-3 891 755 (S.P. MEHTA) * Spalte 1, Zeilen 24-63; Spalte 2, Beispiele 1, 4 *	1-10	
A	GB-A-2 132 086 (TOYO JOZO CO. LTD) * Seite 1, Zeilen 5, 6, 21-39; Seite 1, Zeile 57 - Seite 2, Zeile 1; Seite 5, Zeilen 10-13; Seite 5, Zeile 31 - Seite 6, Zeile 4; Seite 7, Zeilen 10-18 *	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4) A 61 K C 07 H
A	US-A-4 340 582 (D.C. KRIESEL) * Spalte 1, Zeilen 6-15; Spalte 1, Zeile 27 - Spalte 2, Zeile 20; Spalte 3, Zeilen 1-33 *	3, 7, 10	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 06-11-1987	
		Erfinder MUELLNERS W.	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0208971

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 8791

Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE																						
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)																			
A	US-A-3 081 233 (W.F. ENZ) * Spalte 1, Zeilen 10-14; Spalte 4, Beispiel 1 *  -----	4																				
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)																			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt																						
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 06-11-1987	Erfinder MUELLNERS W.																			
<table border="0"><tr><td rowspan="6">KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</td><td>X</td><td>von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>Y</td><td>von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A</td><td>technologischer Hintergrund</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>O</td><td>nichtschriftliche Offenbarung</td><td></td></tr><tr><td>P</td><td>Zwischenliteratur</td><td></td></tr><tr><td>T</td><td>der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	X	von besonderer Bedeutung allein betrachtet	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Y	von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	A	technologischer Hintergrund	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	O	nichtschriftliche Offenbarung		P	Zwischenliteratur		T	der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	X	von besonderer Bedeutung allein betrachtet	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																			
	Y	von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																			
	A	technologischer Hintergrund	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																			
	O	nichtschriftliche Offenbarung																				
	P	Zwischenliteratur																				
	T	der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																			

EPA Form 1503 (01/82)

